

# Xây dựng công thức bào chế tiểu phân niosome chứa rutin bằng phương pháp tiêm ethanol

Nguyễn Trương Phương Thảo<sup>1,2</sup>, Lê Ngọc Quỳnh<sup>2</sup>, Trần Văn Thành<sup>2,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## TÓM TẮT

Rutin có sinh khả dụng thấp do phân tử có kích thước lớn và kém tan trong nước. Để cải thiện sinh khả dụng, niosome chứa rutin là một dạng bào chế hứa hẹn. Hiện nay trong và ngoài nước chưa có nghiên cứu nào về tiểu phân niosome chứa rutin. Nghiên cứu này hướng tới mục đích xây dựng công thức và đưa ra các thông số kỹ thuật thích hợp để bào chế tiểu phân niosome chứa rutin.

**Phương pháp nghiên cứu:** Tiểu phân niosome chứa rutin được bào chế bằng phương pháp tiêm ethanol, thiết kế mô hình gồm 45 thí nghiệm với các thông số đầu vào là tỷ lệ cholesterol: span 20 (mol:mol), nhiệt độ khuấy (40-50-60°C), thời gian khuấy (30-40-50 phút) và kết quả đầu ra là hình ảnh quan sát trên kính hiển vi và hiệu suất bắt giữ. Các hình ảnh quan sát được dưới kính hiển vi được đánh giá và chọn lọc theo tiêu chí có hay không tạo thành cấu trúc niosome. Những công thức có tạo thành cấu trúc niosome được tiếp tục đánh giá hiệu suất bắt giữ bằng phương pháp gián tiếp định lượng rutin tự do bằng phương pháp đo quang phổ UV-Vis. **Kết quả:** quan sát dưới kính hiển vi có 7 công thức cho cấu trúc niosome tròn hoặc gần tròn. Hiệu suất bắt giữ trong khoảng 5,5 – 15,7%. **Kết luận:** Tỷ lệ cholesterol: span 20 (mol:mol) thích hợp để bào chế tiểu phân niosome chứa rutin là 3:7. Nhiệt độ khuấy và thời gian khuấy thích hợp là 50°C và 40 phút.

**Từ khoá:** niosome, rutin, phương pháp tiêm ethanol

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Rutin hay còn gọi là vitamin P, là một flavonoid tự nhiên phân bố rộng rãi trong thực vật, đặc biệt là trong nụ hoa Hòe (*Saphora japonica* L.)<sup>1</sup> với những tác dụng như làm bền thành mạch, ức chế kết tụ máu đông, làm loãng máu, hạ huyết áp, cải thiện lưu thông máu, chống viêm... Tuy nhiên, rutin lại có độ tan và sinh khả dụng thấp do phân tử có kích thước lớn và kém tan trong nước.

Để khắc phục những nhược điểm này, các nghiên cứu gần đây đã thực hiện theo nhiều hướng khác nhau như tạo phức hợp với cyclodextrin, tạo hệ mang thuốc liposome, phytosome, nano polymer... Một trong những dạng bào chế gần đây đang nhận được nhiều sự quan tâm là niosome. Niosome rutin là sự kết hợp giữa rutin và chất diện hoạt không ion hóa cùng với cholesterol. Niosome có cấu trúc, tính chất và phương pháp bào chế tương tự như liposome thậm chí có phần nổi trội hơn về độ ổn định cũng như chi phí sản xuất thấp hơn so với liposome. Trong khi liposome đã được ứng dụng kết hợp với rất nhiều dược chất đặc biệt là dược chất có nguồn gốc dược liệu<sup>2,3</sup> thì niosome vẫn chưa được khai thác triệt để. Trên thế giới hiện nay chưa có nghiên cứu nào về niosome rutin, ở nước ta cũng chưa có công trình nào nghiên cứu về dạng bào chế này. Do vậy, nghiên cứu hướng

đến xây dựng quy trình và công thức bào chế tiểu phân niosome rutin, đồng thời đánh giá một số đặc tính của tiểu phân, từ đó tạo ra một dạng bán thành phẩm đóng góp vào nguồn nguyên liệu cho công nghiệp sản xuất thuốc hiện đại của nước nhà.

## NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Nguyên liệu

Rutin 105% (Sichuan Xieli Pharmaceutical, Trung Quốc). Các tá dược khác: cholesterol (Sigma – Aldrich, Đức), cremophor RH40 (Sigma – Aldrich, Đức), ethanol (Trung Quốc).

### Thiết bị

Cân kỹ thuật (OHAUS – Mỹ), cân phân tích (OHAUS, Mỹ), máy khuấy từ (Benchmark, Hàn Quốc), máy quang phổ tử ngoại khả kiến (Hitachi UH5300, Nhật Bản), máy đo kích thước hạt DLS (HORIBA SZ100, Pháp).

### Phương pháp

Điều chế niosome rutin bằng phương pháp tiêm ethanol. Nghiên cứu khảo sát về sự ảnh hưởng của tỷ lệ mol cholesterol: span 20, thời gian khuấy, nhiệt độ khuấy lên sự hình thành cấu trúc túi niosome và

<sup>1</sup>Bộ môn Hoá lý – Bào chế - Công nghiệp Dược, Trường Đại học Buôn Ma Thuột, Việt Nam

<sup>2</sup>Bộ môn Bào chế, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

### Liên hệ

Trần Văn Thành, Bộ môn Bào chế, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: tranvanthanh@ump.edu.vn

### Lịch sử

- Ngày nhận: 23-6-2021
- Ngày chấp nhận: 16-12-2021
- Ngày đăng: 31-12-2021

DOI: 10.32508/stdjhs.v2i2.477



### Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Trích dẫn bài báo này:** Thảo N T P, Quỳnh L N, Thành T V. **Xây dựng công thức bào chế tiểu phân niosome chứa rutin bằng phương pháp tiêm ethanol.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(2):330-337.

hiệu suất bắt giữ rutin. Tiểu phân niosome rutin được bào chế bằng cách phối hợp từ từ pha hữu cơ bao gồm cholesterol, span 20, cremophor RH40, ethanol với pha nước bao gồm nước cất và dung dịch rutin nguyên liệu đã biết trước nồng độ.

### Quy trình bào chế

**Điều chế pha nước:** Hoà tan 0,3 gam rutin nguyên liệu với khoảng 90 ml ethanol 90%, bổ sung đến vừa đủ 100 ml, lọc qua màng lọc 0,45  $\mu\text{m}$ , thu được dung dịch rutin nguyên liệu. Xác định nồng độ dung dịch rutin nguyên liệu. Trộn đều 5 ml dung dịch rutin nguyên liệu với 5 ml nước cất.

**Điều chế pha hữu cơ:** Cân chung cholesterol, span 20 và cremophor RH40 theo Bảng 1, thêm khoảng 90 ml ethanol tuyệt đối, khuấy đến tan, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm ethanol tuyệt đối đến vạch.

**Phối hợp hai pha:** Thêm từ từ 10 ml pha hữu cơ vào pha nước bằng kim tiêm thu dịch SR, vừa thêm vừa khuấy trên máy khuấy từ với các mức nhiệt độ, thời gian khuấy khác nhau.

*Các thông số cố định và các thông số khảo sát:*

- Cố định các thông số: thể tích tiêm của pha hữu cơ (10ml), thể tích pha nước (5ml dung dịch rutin nguyên liệu và 5 ml nước cất), tốc độ tiêm pha hữu cơ vào pha nước (5ml/phút), tốc độ khuấy (500 vòng/phút).
- Khảo sát các thông số: công thức pha hữu cơ (dung dịch S1, S2, S3, S4, S5), nhiệt độ khuấy (40 °C, 50 °C, 60 °C), thời gian khuấy (30 phút, 40 phút, 50 phút).

**Các chỉ tiêu đánh giá:** Đánh giá các công thức dựa trên sự tạo thành hoặc không tạo thành cấu trúc túi niosome, sự tồn tại hoặc không tồn tại các mảng cholesterol, hiệu suất bắt giữ rutin cao hay thấp. Công thức tối ưu được lựa chọn là công thức hội tụ đủ ba chỉ tiêu: có tạo thành cấu trúc túi niosome, không tồn tại mảng cholesterol, hiệu suất bắt giữ rutin cao nhất trong các công thức khảo sát.

### Quy trình đánh giá các công thức

**Cảm quan dịch SR tạo thành sau khuấy:** đánh giá về độ lỏng - đặc và màu sắc của dịch SR.

**Quan sát dưới kính hiển vi:**

- Cân lượng xác định dịch SR vào eppendorf, ly tâm 10000 vòng/phút trong 15 phút. Đối với dịch SR ly tâm thành hai phần lỏng - rắn riêng: tách riêng phần lỏng, phết phần rắn lên phiến kính. Đối với dịch SR sánh nhớt không ly tâm được: phết trực tiếp dịch SR lên phiến kính.

- Quan sát dưới kính hiển vi độ phóng đại 100 lần, chọn những công thức có hình thành cấu trúc túi tròn hoặc gần tròn.

**Xác định hiệu suất bắt giữ rutin bằng cách định lượng gián tiếp rutin tự do dựa vào phương pháp đo quang phổ UV-Vis:** áp dụng với các công thức có tạo thành cấu trúc túi tròn hoặc gần tròn.

- Xây dựng phương trình đường chuẩn rutin - ethanol 90%.
- Xác định khối lượng dịch trong thu được sau ly tâm. Cân lượng xác định dịch trong vào bình định mức 25 ml. Thêm ethanol 90% đến vạch. Đo quang phổ hấp thụ UV-Vis.
- Dựa vào phương trình đường chuẩn rutin - ethanol 90% tính toán lượng rutin tự do. Xác định hiệu suất bắt giữ theo công thức sau:

$$H(\%) = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100$$

Trong đó:

$m_1$  là khối lượng rutin ban đầu

$m_2$  là khối lượng rutin tự do

### Xác định kích thước tiểu phân và phân bố kích cỡ

Xác định kích thước niosome và phân bố kích thước bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động học (DLS). Mẫu niosome được tiến hành đo kích thước tiểu phân trên máy HORIBA SZ100 với cốc đo Polystyrene DTS002, tiến hành đo ở nhiệt độ 25 °C. Với các mẫu đo, cài đặt thông số đo hệ số khuếch tán của môi trường nước là 1,33; hệ số hấp thụ của tiểu phân là 1,42.

Đường kính trung bình của tiểu phân được biểu diễn dưới thông số Z-average (d.nm). Ngoài ra thiết bị cũng đưa ra thông số PDI (Polydispersity Index) chỉ số phân bố kích thước. Theo tiêu chuẩn ISO 22412 (2008) PDI được định nghĩa là thước đo không thứ nguyên của độ rộng phân bố kích thước. PDI có giá trị nằm trong khoảng 0 đến 1. Khi PDI < 0,3 thì mẫu có phân bố kích thước hẹp, mẫu có PDI > 0,5 thì mẫu có khoảng phân bố rộng.

## KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

### Kết quả khảo sát về công thức - thời gian khuấy - nhiệt độ khuấy

Bảng 2, 3, 4, 5 và 6

Với tỷ lệ cholesterol: span 20 (mol:mol) = 2:8 (tương ứng dung dịch S1), khuấy ở 60°C trong 40 phút hoặc

**Bảng 1: Khối lượng cân của các chất trong pha hữu cơ**

Tên dung dịch	S1	S2	S3	S4	S5
Cholesterol	774,3 mg	1160,9 mg	1543,4 mg	1934,2 mg	2320,5 mg
Span 20	2778,0 mg	2423,7 mg	2082,5 mg	1735,4 mg	1384,1 mg
Crempophor RH40	1000,0 mg	1000,0 mg	1000,0 mg	1000,0 mg	1000,0 mg
Ethanol vừa đủ	100,0 ml	100,0 ml	100,0 ml	100,0 ml	100,0 ml

**Bảng 2: Kết quả khảo sát kết hợp công thức – thời gian khuấy – nhiệt độ khuấy dung dịch S1**

Tên công thức	S1.1	S1.2	S1.3	S1.4	S1.5	S1.6	S1.7	S1.8	S1.9
Thời gian khuấy (phút)	30	30	30	40	40	40	50	50	50
Nhiệt độ khuấy (°C)	40	50	60	40	50	60	40	50	60
Cảm quan	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch đặc nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch đặc nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch đặc nhớt, màu vàng đục
Quan sát dưới kính hiển vi	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: không tạo thành cấu trúc túi tròn hoặc gần tròn  
 +/+: có tạo thành cấu trúc túi với mật độ ít/nhiều

**Bảng 3: Kết quả khảo sát kết hợp công thức – thời gian khuấy – nhiệt độ khuấy dung dịch S2**

Tên công thức	S2.1	S2.2	S2.3	S2.4	S2.5	S2.6	S2.7	S2.8	S2.9
Thời gian khuấy (phút)	30	30	30	40	40	40	50	50	50
Nhiệt độ khuấy (°C)	40	50	60	40	50	60	40	50	60
Cảm quan	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch đặc nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch đặc nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch đặc nhớt, màu vàng đục
Quan sát dưới kính hiển vi	-	+	+	-	++	-	++	-	-

khuấy ở 50 – 60°C trong 50 phút, dịch SR tạo thành đặc nhớt hơn so với các công thức khác. Quan sát dưới kính hiển vi không có công thức nào hình thành túi tròn hoặc gần tròn.

Với tỷ lệ cholesterol: span 20 (mol:mol) = 3:7 (tương ứng dung dịch S2), khuấy ở 60°C trong 40 phút hoặc khuấy ở 50 – 60°C trong 50 phút, dịch SR tạo thành đặc nhớt hơn so với các công thức khác, đồng thời cũng không quan sát thấy cấu trúc túi. Ở nhiệt độ 40°C thời gian khuấy 30 phút hoặc ở nhiệt độ 40°C khuấy trong 40 phút đều không hình thành được cấu trúc túi. Ở nhiệt độ 50 – 60°C khuấy trong 30 phút có hình thành cấu trúc túi nhưng mật độ thấp. Ở nhiệt độ 50°C khuấy trong 40 phút hoặc ở nhiệt độ 40°C khuấy trong 50 phút đều tạo thành cấu trúc túi với mật độ dày hơn.

Với tỷ lệ cholesterol: span 20 (mol:mol) = 4:6 (tương ứng dung dịch S3), khuấy ở 60°C trong 40 phút hoặc khuấy ở 50 – 60°C trong 50 phút, dịch SR tạo thành đặc nhớt hơn so với các công thức khác, đồng thời cũng không quan sát thấy cấu trúc túi. Ở nhiệt độ 40°C thời gian khuấy 30 phút không hình thành được cấu trúc túi. Ở nhiệt độ 50 – 60°C khuấy trong 30 phút hoặc ở nhiệt độ 40°C khuấy trong 50 phút có hình thành cấu trúc túi nhưng mật độ thấp. Ở nhiệt độ 40 – 50°C khuấy trong 40 phút tạo thành cấu trúc túi với mật độ dày hơn.

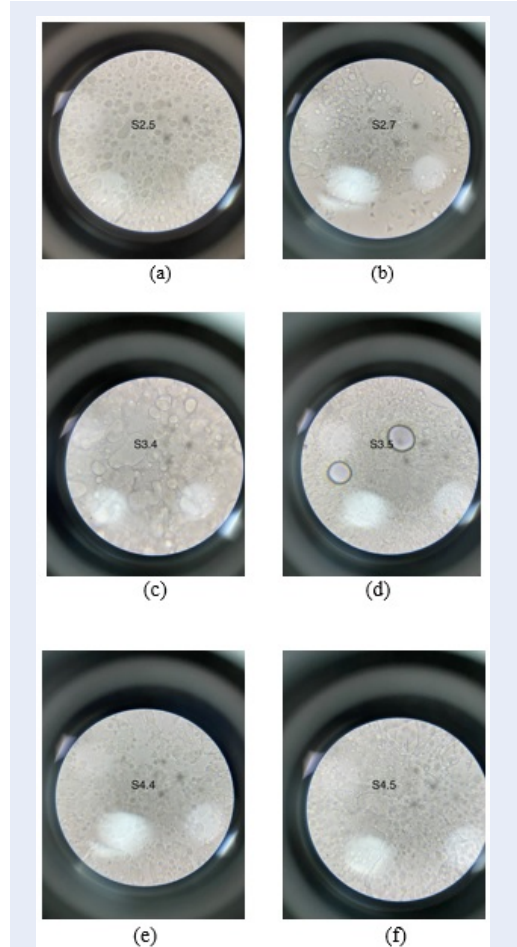
Với tỷ lệ cholesterol: span 20 (mol:mol) = 5:5 (tương ứng dung dịch S4), khuấy ở 60°C trong 40 phút hoặc khuấy ở 50 – 60°C trong 50 phút, dịch SR tạo thành đặc nhớt hơn so với các công thức khác, đồng thời cũng không quan sát thấy cấu trúc túi. Ở nhiệt độ 40°C thời gian khuấy 30 phút không hình thành được cấu trúc túi. Ở nhiệt độ 50 – 60°C khuấy trong 30 phút có hình thành cấu trúc túi nhưng mật độ thấp. Ở nhiệt độ 40 – 50°C khuấy trong 40 phút tạo thành cấu trúc túi với mật độ dày hơn.

Với tỷ lệ cholesterol: span 20 (mol:mol) = 6:4 (tương ứng dung dịch S5), khuấy ở 60°C trong 40 phút hoặc khuấy ở 50 – 60°C trong 50 phút, dịch SR tạo thành đặc nhớt hơn so với các công thức khác. Quan sát dưới kính hiển vi không có công thức nào hình thành túi tròn hoặc gần tròn.

### Kết quả quan sát dưới kính hiển vi độ phóng đại 100\*16 lần đối với các công thức có tạo thành cấu trúc túi tròn hoặc gần tròn

Qua Bảng 2, 3, 4, 5 và 6 chọn ra được các công thức triển vọng: S2.5, S2.7, S3.4, S3.5, S4.4, S4.5. Kết quả quan sát dưới kính hiển vi được trình bày ở Hình 1.

Cùng độ phóng đại 100 lần, hình ảnh quan sát dưới kính hiển vi của công thức S2.5 cho kích thước niosome tương đương với niosome công thức 2.7, nhưng



**Hình 1:** Kết quả quan sát phần rắn dưới kính hiển vi độ phóng đại 100 lần: (a) Công thức S2.5; (b) Công thức S2.7; (c) Công thức S3.4; (d) Công thức S3.5; (e) Công thức S4.4; (f) Công thức S4.5

công thức S2.7 tồn tại nhiều mảng cholesterol. Công thức S3.4 có kích thước niosome lớn hơn công thức S3.5, trong đó S3.4 còn tồn tại nhiều mảng cholesterol. Công thức S4.4 và S4.5 có kích thước niosome tương đương nhau, tuy nhiên 2 công thức này còn nhiều mảng cholesterol.

### Kết quả xác định nồng độ rutin tự do bằng phương pháp đo quang phổ UV-Vis đối với các công thức có tạo thành cấu trúc túi tròn hoặc gần tròn

Hiệu suất bắt giữ được trình bày trong Bảng 7. Trong đó, hiệu suất bắt giữ cao nhất ở công thức S2.5 (15,7%) và thấp nhất ở công thức S2.7 (5,5%).

**Tóm lại,** xét về điều kiện thí nghiệm, ở tỷ lệ mol cholesterol: span 20 là 2:8 và 6:4, với tất cả các điều kiện nhiệt độ và thời gian khác nhau đều không tạo

**Bảng 4: Kết quả khảo sát kết hợp công thức – thời gian khuấy – nhiệt độ khuấy dung dịch S3**

Tên công thức	S3.1	S3.2	S3.3	S3.4	S3.5	S3.6	S3.7	S3.8	S3.9
Thời gian khuấy (phút)	30	30	30	40	40	40	50	50	50
Nhiệt độ khuấy (°C)	40	50	60	40	50	60	40	50	60
Cảm quan	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch nhớt, màu vàng đục
Quan sát dưới kính hiển vi	-	+	+	++	++	-	+	-	-

**Bảng 5: Kết quả khảo sát kết hợp công thức – thời gian khuấy – nhiệt độ khuấy dung dịch S4**

Tên công thức	S4.1	S4.2	S4.3	S4.4	S4.5	S4.6	S4.7	S4.8	S4.9
Thời gian khuấy (phút)	30	30	30	40	40	40	50	50	50
Nhiệt độ khuấy (°C)	40	50	60	40	50	60	40	50	60
Cảm quan	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch nhớt, màu vàng đục
Quan sát dưới kính hiển vi	-	+	+	++	++	-	-	-	-

thành cấu trúc túi tròn hoặc gần tròn. Với thời gian khuấy là 30 phút, nhiệt độ 40 – 50 – 60°C đều không tạo thành hoặc có rất ít cấu trúc túi. Với thời gian khuấy là 50 phút, nhiệt độ 50 – 60°C hoặc với thời gian khuấy 40 phút, nhiệt độ 60°C, dịch tạo thành đặc nhớt không thể ly tâm đồng thời cũng không tạo thành cấu trúc túi. Với thời gian khuấy 40 phút, nhiệt độ thích hợp để có thể hình thành cấu trúc túi là 40°C hoặc 50°C. Với thời gian khuấy 50 phút, nhiệt độ thích hợp là 40°C. Như vậy, nếu thời gian khuấy ngắn, niosome không đủ thời gian hình thành cấu trúc, nếu

thời gian khuấy dài hơn kèm theo nhiệt độ cao khiến ethanol bốc hơi nhanh khiến cho dịch trở nên đặc nhớt ngăn cản sự sắp xếp cấu trúc màng kép của niosome.

Xét về chất diện hoạt và cholesterol, các phân tử span 20 sắp xếp tạo thành cấu trúc lớp vỏ kép với đầu thân nước ở ngoài và đuôi kỵ nước ở trong, đuôi alkyl kỵ nước tương đối lớn nhưng có độ hoà tan trong nước cao (HLB = 8,6) nên cần phải bổ sung cholesterol với lượng thích hợp nhằm tăng tính kỵ nước, từ đó mới có thể hình thành cấu trúc hai lớp màng của niosome<sup>4</sup>.

**Bảng 6: Kết quả khảo sát kết hợp công thức – thời gian khuấy – nhiệt độ khuấy dung dịch S5**

Tên công thức	S5.1	S5.2	S5.3	S5.4	S5.5	S5.6	S5.7	S5.8	S5.9
Thời gian khuấy (phút)	30	30	30	40	40	40	50	50	50
Nhiệt độ khuấy (°C)	40	50	60	40	50	60	40	50	60
Cảm quan	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch đặc nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch lỏng, màu vàng đục	Hỗn dịch đặc nhớt, màu vàng đục	Hỗn dịch đặc nhớt, màu vàng đục
Quan sát dưới kính hiển vi	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Bảng 7: Kết quả xác định nồng độ rutin bằng phương pháp đo quang phổ UV-Vis**

Tên công thức	S2.5	S2.7	S3.4	S3.5	S3.7	S4.4	S4.5
Lượng rutin nguyên liệu đưa vào (mg)	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7	12,7
Khối lượng rutin tự do (mg)	10,7	12,0	11,5	11,6	11,8	11,6	10,9
Khối lượng rutin bắt giữ (mg)	2,0	0,7	1,2	1,1	0,9	1,1	1,8
Hiệu suất bắt giữ (%)	15,7	5,5	9,4	8,7	7,1	8,7	14,2

Qua thực nghiệm cho thấy tỷ lệ mol cholesterol: span 20 phù hợp tối thiểu là 3:7 và tối đa là 1:1. Nếu thấp hơn hoặc cao hơn tỷ lệ này đều không hình thành được cấu trúc túi. Điều này có thể được giải thích là do span 20 chứa các liên kết đôi không bão hòa, sự có mặt của cholesterol giúp hình thành những liên kết hydro của những nhóm hydroxyl của cholesterol với oxy của những nhóm ester của span 20, từ đó giúp hình thành và làm ổn định lớp màng kép niosome<sup>5</sup>. Nếu lượng cholesterol không đủ, lớp màng kép không thể hình thành, nếu hình thành cũng rất lỏng lẻo và không ổn định. Nếu lượng cholesterol quá dư, thể chất của hỗn hợp khi khuấy với nhiệt độ 40 – 60 °C trở nên dẻo dính, ngăn cản sự di chuyển và sắp xếp của các phân tử chất điện hoạt, từ đó cũng không thể hình thành cấu trúc lớp kép.

Nghiên cứu đưa ra ba chỉ tiêu lựa chọn công thức tối ưu để bào chế tiểu phân niosome chứa rutin: (1) có tạo thành cấu trúc túi tròn hoặc gần tròn, (2) hình ảnh quan sát dưới kính hiển vi không xuất hiện mảng

cholesterol tồn dư, (3) hiệu suất bắt giữ rutin cao nhất trong các công thức khảo sát.

Trong các công thức có tạo thành cấu trúc túi tròn, công thức S2.5 không xuất hiện mảng cholesterol tồn dư; công thức S2.7, S4.4, S4.5 đều có các mảng cholesterol. Công thức S2.5 có hiệu suất bắt giữ cao nhất (15,7%).

**Kết quả xác định kích thước tiểu phân và phân bố kích cỡ của công thức tối ưu**

Kích thước tiểu phân niosome rutin công thức S2.5 được trình bày ở Bảng 8.

Niosome rutin công thức S2.5 có 2 phân bố kích thước, trong đó phân bố kích thước có giá trị trung bình 222,8 nm chiếm 35%, phân bố kích thước có giá trị trung bình 5435,1 nm chiếm 65%.

**KẾT LUẬN**

Các kết quả trên cho thấy, tỷ lệ mol cholesterol: span 20 thích hợp nhất để điều chế tiểu phân niosome chứa

**Bảng 8: Kích thước tiểu phân niosome rutin công thức S2.5**

Mẫu	Peak	Kích thước tiểu phân (nm)	Phần trăm phân bố	PDI
Niosome rutin công thức S2.5	Peak 1	222,8	35%	0,91
	Peak 2	5435,1	65%	

rutin là 3:7, điều kiện nhiệt độ và thời gian khuấy thích hợp là 50°C và 40 phút. Vậy nghiên cứu này đã đạt được thành công trong việc xây dựng công thức và khảo sát các thông số ảnh hưởng đến quá trình bào chế tiểu phân niosome chứa rutin đồng thời đã xác định được sơ bộ kích thước tiểu phân này. Nghiên cứu góp phần tạo ra bán thành phẩm niosome chứa rutin cho các nghiên cứu tiếp theo về sản phẩm đóng gói hoàn chỉnh được bào chế từ tiểu phân niosome chứa rutin.

### LỜI CẢM ƠN

“Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ học bổng Đổi mới và Sáng tạo VINIF của tập đoàn Vingroup”

### DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

UV-Vis: Ultra visible – Visible - Tử ngoại khả kiến  
 S: Solution - Dung dịch  
 HLB: Hydrophile-Lipophile balance - Cân bằng thân nước-thân dầu (đối với chất diện hoạt)  
 SR: Suspension of rutin - Hỗn dịch rutin  
 PDI: Polydispersity Index - Chỉ số phân bố kích thước

### XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Tác giả cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích nào về kết quả nghiên cứu được công bố trong bài báo này.

### ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Nguyễn Trương Phương Thảo: thực nghiệm và viết bài

Lê Ngọc Quỳnh: đóng góp ý kiến và viết bài

Trần Văn Thành: lên ý tưởng, hướng dẫn thực nghiệm và viết bài.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam V, Vol. 1, NXB Y học, Hà Nội. 2018;p. 848.
2. Đức NM, Trị TC. Tiểu phân nano -Kỹ thuật Bào chế, phân tích tính chất - Ứng dụng trong ngành Dược, NXB Y học, Thành phố Hồ Chí Minh. 2010;p. 147–176.
3. Bộ môn Bào chế Trường Đại học Dược Hà Nội. Một số chuyên đề Bào chế hiện đại, NXB Y học, Hà Nội. 2005;p. 176.
4. Azarbayjani AF, et al. Impact of surface tension in pharmaceutical sciences. 2009;12(2):218–228. PMID: 19732499. Available from: <https://doi.org/10.18433/J32P40>.
5. Nematollahi MH, et al. Changes in physical and chemical properties of niosome membrane induced by cholesterol: a promising approach for niosome bilayer intervention. 2017;7(78):49463–49472. Available from: <https://doi.org/10.1039/C7RA07834J>.

# Preparation of rutin loaded niosome by ethanol injection method

Nguyen Truong Phuong Thao<sup>1,2</sup>, Le Ngoc Quynh<sup>2</sup>, Tran Van Thanh<sup>2,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## ABSTRACT

Rutin has low bioavailability due to its high molecular weight and low solubility. Rutin loaded niosome is a promising solution but according to our knowledge, there is no publication about this study in both internal and international journal. This study is aim to formulate rutin loaded niosome with appropriate parameters. Rutin loaded niosome was prepared by ethanol injection method. Briefly, 45 experiments were carried out by varying the cholesterol:span 20 ratio (mol:mol), mixing temperature (40-50-60°C), mixing time (30-40-50 minutes). These formulations were characterized in term of morphology (observation by optical microscope) and drug loading efficiency. Microscope images were used to exclude the formulations without niosome. The niosome formulations were than characterized their encapsulation efficiency by UV-Vis method. In this research, niosome was created in 7 formulations having encapsulation efficiency from 5.5% to 15.7%. The selected formulation was prepared with cholesterol:span 20 ratio of 3:7 with the formulation parameters of 40 minutes mixing time and 50°C mixing temperature.

**Key words:** niosome, rutin, ethanol injection method

<sup>1</sup>Department of Physical Chemistry -  
Pharmaceutics, Buon Ma Thuot  
University, Vietnam

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, University of  
Medicine and Pharmacy at Ho Chi  
Minh city, Vietnam

## Correspondence

**Tran Van Thanh**, Faculty of Pharmacy,  
University of Medicine and Pharmacy at  
Ho Chi Minh city, Vietnam

Email: tranvanthanh@ump.edu.vn

## History

- Received: 23-6-2021
- Accepted: 16-12-2021
- Published: 31-12-2021

DOI : 10.32508/stdjhs.v2i2.477



## Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-  
access article distributed under the  
terms of the Creative Commons  
Attribution 4.0 International license.



**Cite this article :** Thao N T P, Quynh L N, Thanh T V. **Preparation of rutin loaded niosome by ethanol injection method.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(2):330-337.